

Utjecaj željeza na rast i učestalost infekcija u dojenčadi

Izabela Kranjčec¹, Jelena Roganović²

Sideropenična anemija najčešća je deficitarna anemija u svijetu. Zahvaljujući brojnim primarnim i sekundarnim preventivnim mjerama, njena prevalencija u razvijenim zemljama je u značajnom padu, dok je u nerazvijenom svijetu i dalje veliki javnozdravstveni problem. Pozitivan utjecaj željeza na djetetov rani psihomotorički razvoj desetljećima je poznat, dok utjecaj na linearni rast i učestalost infekcija ostaje kontroverzan. Rezultati našeg istraživanja upućuju na relativno visoku prevalenciju sideropenične anemije u populaciji hrvatske dojenčadi (19,7% u dobi od 4 mjeseca, 32,4% u dobi od 6-9 mjeseci i 16,4% u dobi od 12 mjeseci). Željezo primijenjeno u profilaktičnim dozama, sukladno važećim smjernicama, ne utječe na linearni rast i učestalost infekcija ($p > 0,05$), stoga je pouzdana i poželjna prevencija. S obzirom na dokazane negativne učinke sideropenične anemije, potrebno je podizati svijest roditelja o važnosti adekvatne prevencije i terapije anemije te poticati pedijatre na razini primarne zdravstvene zaštite na sustavno provođenje primarne i sekundarne prevencije.

Ključne riječi: anemija, nedostatak željeza; rast i razvoj; infekcija; dojenče

UVOD

Sideropenična anemija (SA) najčešća je anemija u djece, a nedostatak željeza je najčešći nutritivni deficit. Posljednja tri desetljeća prevalencija SA-a u ranoj dobi u značajnom je padu u razvijenim zemljama, dok u onim nerazvijenim ostaje javnozdravstveni problem (1, 2). Točnih podataka o prevalenciji SA-a u zdrave dojenčadi i djece rane predškolske dobi u Republici Hrvatskoj nema. U hospitalizirane djece prevalencija anemije iznosi oko 50%, pri čemu SA čini 87% (3).

Na globalnoj razini postoje brojne mjere sa ciljem prevencije i korekcije nedostatka željeza. Kad je sedamdesetih godina SA prepoznat kao zdravstveni problem, kao standard je uvedeno određivanje koncentracije hemoglobina djeci u dobi od 9 do 12 mjeseci. Ova je mjera, uz popularizaciju dojenja i mliječnih formula obogaćenih željezom (primarna prevencija), pridonijela dramatičnom smanjenju prevalencije SA-a. Stoga je sredinom osamdesetih preporučen selektivni probir za pojedince s visokim rizikom razvoja anemije (sekundarna prevencija) (4). U rizične čimbenike ubrajaju se anemija tijekom trudnoće, prematuritet, niska porođajna masa, blizanačka trudnoća, dojenje bez nadoknade željeza, prehrana kravljim mlijekom i formulama bez dodatka željeza te loš socioekonomski status (4). Nove smjernice Američke akademije za pedijatriju (AAP) iz 2010. godine preporučuju

profilaksu željezom u zdrave, terminske djece isključivo dojene ili djelomično dojene, počevši od 4. mjeseca do uvođenja prikladne dohrane, te u dojene nedonoščadi već u prvom mjesecu života. Jedinstveni probir se preporučuje u dobi od 12 mjeseci uz procjenu rizičnih faktora (5).

Poznata je važnost željeza u djetetovom normalnom psihomotoričkom razvoju. SA u ranom razdoblju razvoja mozga negativno utječe na kognitivno i motoričko funkcioniranje školske djece i adolescenata (6, 7, 8). Većina ispitivanja pokazala je i negativan utjecaj željeza na linearni rast i prirast djetetove tjelesne mase, ali su neki rezultati oprečni (9, 10, 11). Nejasno je jesu li učinci željeza posljedica povećanog morbiditeta, smanjenog apetita, utjecaja na metabolizam cinka ili smanjene ekspresije gena odgovornih za regulaciju čimbenika rasta (12). Također je kontroverzna uloga željeza u otpornosti organizma prema infekcijama. Nedostatak že-

¹ Zavod za neonatologiju, Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

² Odjel za hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa za dopisivanje:

Izabela Kranjčec, dr. med., Zavod za neonatologiju, Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-mail: izabela.kranjcec@gmail.com

Primljeno/Received: 26. 12. 2014., Prihvaćeno/Accepted: 18. 2. 2015.

ljeza udružen je s oštećenom staničnom imunošću i smanjenom baktericidnom aktivnošću neutrofila te posljedičnom povećanom sklonošću infekcijama. Suvišak željeza uzrokuje stanično oštećenje putem slobodnih radikala te pridonosi većoj učestalosti infekcija zbog veće raspoloživosti patogenima za njihov rast i razmnožavanje. Rezultati većine istraživanja ipak upućuju na to da nije značajno povećana učestalost svih infekcija (12), osim proljeva, koji može biti posljedica učinka željeza na sluznicu gastrointestinalnog trakta, a ne same infekcije (13).

Cilj ovog istraživanja je utvrditi primjenu smjernica za prevenciju SA-a u dojenčadi u primarnoj pedijatrijskoj praksi i procijeniti učestalost SA-a u populaciji hrvatske dojenčadi u dobi od 4, 6 do 9 i 12 mjeseci. U svjetlu novih smjernica za prevenciju SA-a ispitan je utjecaj željeza na linearni rast i prirast tjelesne mase te na učestalost infekcija u dojenčadi.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno u specijalističkim pedijatrijskim ambulantama Ivanec i Lepoglava Doma zdravlja Varaždinske županije. Uključeno je 129-ero djece rođene od 1. siječnja 2011. do 30. travnja 2012. godine, koja su u sklopu redovitih sistematskih pregleda praćena do navršanih 12 mjeseci života. Na svakom sistematskom pregledu obavljena su antropometrijska mjerenja (tjelesna masa, tjelesna duljina/visina, opseg glave) i zabilježena vrsta prehrane (majčino mlijeko, mliječna formula, kravljje mlijeko, dvovrsna prehrana i mješovita prehrana). Dohrana je u sve djece uvedena između 4. i 6. mjeseca života. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: 1. skupina dojenčadi kojoj je određena koncentracija hemoglobina u dobi od 4, 6 do 9 i 12 mjeseci; ovisno o laboratorijskom nalazu uvedena je terapija željezom, i 2. skupina dojenčadi kojoj je uvedena profilaksa željezom u dobi od 4 mjeseca sukladno novim AAP smjernicama.

Hemoglobin (Hb) je određivan kolorimetrijskom metodom. Anemija je definirana vrijednošću Hb <110 g/L. Za supstitucijsku terapiju primijenjeni su oralni pripravci: željezo (III.) proteinsukcinilat (Legofer[®]), željezo (III.) hidroksid (Ferrum Lek[®]) i željezo (II.) sulfat (Aktiferrin Tropfen[®]). Željezo je primjenjivano u profilaktičkoj (1 mg/kg/dan) i terapijskoj (3 mg/kg/d) dozi.

Dijagnoza infekcije je postavljena na osnovi anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda. Infekcije su razdijeljene u tri skupine: respiratorne, gastrointestinalne i febrilne virusne (bez simptoma organa).

Podatci su prikazani deskriptivnom statistikom. Za statističku obradu primijenjen je t-test, s razinom statističke značajnosti $p < 0.05$.

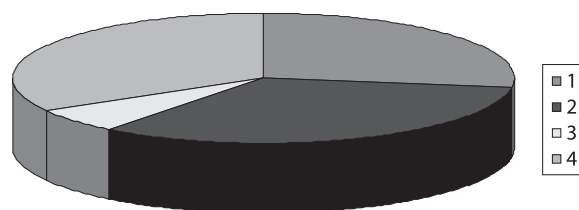
REZULTATI

Krvna slika učinjena je u 98-ero (76%) djece prije navršanih godinu dana života: u 61-og dojenčeta u dobi od 4 mjeseca i u 37-ero u dobi od 6 do 9 mjeseci te u 73-je s navršenom godinom. Učestalost anemije u različitim razdobljima dojenačke dobi prikazana je u tablici 1.

TABLICA 1. Prevalencija sideropenične anemije u dojenčadi od 4, 6 do 9 i 12 mjeseci

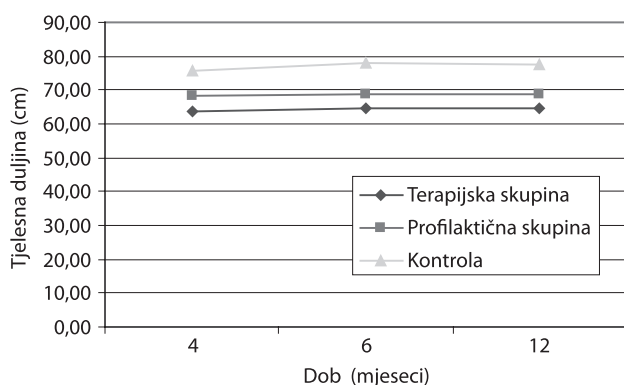
Dob (mjeseci)	Broj djece s laboratorijskom provjerom Hb (N=171)	Hb <110 g/L	Frekvencija (%)
4	61	12	19.7
6-9	37	12	32.4
12	73	12	16.4

Trideset petero dojenčadi je hranjeno majčinim mlijekom, 43-je mliječnom formulom, 8-ero kravljim mlijekom, dok je u 43-je dojenčadi zastupljena mješovita mliječna prehrana. Zastupljenost vrsta mliječne prehrane prikazuje slika 1.



SLIKA 1. Zastupljenost vrsta mliječne prehrane u prvih 12 mjeseci života [1= majčino mlijeko (N= 27; 33%), 2= mliječna formula (N=43; 33%), 3= kravljje mlijeko (N=8; 6%), 4= mješovita prehrana (N=43; 33%)]

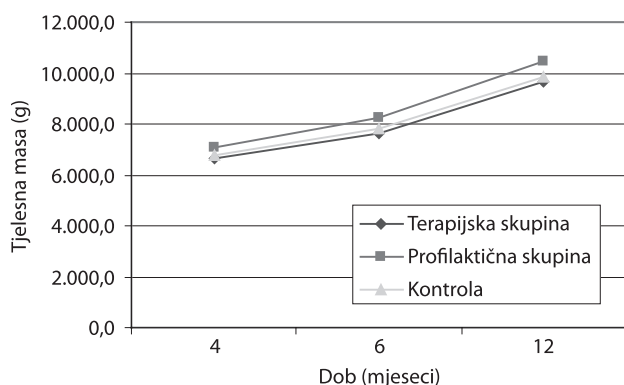
Od 35-ero dojenčadi hranjene majčinim mlijekom, 12-ero je primalo profilaksu. U 22-je dojene djece učinjena je krvna slika: 12-ero u dobi od 4 mjeseca i 10-ero u dobi od 6 do 9 mjeseci. Anemija je utvrđena u 5-ero (41,7%) dojenčadi od 4 mjeseca i u 4-ero (40%) od 6 do 9 mjeseci. Jedno dojeno dijete nije primilo profilaksu i nije mu obavljena laboratorijska provjera do navršenog 12. mjeseca kad mu je dijagnosticirana anemija. Od 8-ero djece na prehrani kravljim mlijekom petero je primalo profilaksu željezom, dvoje je imalo uredne vrijednosti Hb-a, a u jednog je dijagnosticirana anemija u dobi od 4 mjeseca pa mu je uvedena supstitucijska terapija. Od 43-je djece na mliječnoj formuli 14-ero je praćeno prema novim AAP smjernicama. U 29-ero dojenčadi određena je vrijednost Hb-a, i to u njih 20-ero u dobi od 4 mjeseca i 9-ero u dobi od 6 do 9 mjeseci. Anemija je utvrđena u troje (15%) dojenčadi od 4 mjeseca, a u nijednog u dobi od 6 do 9 mjeseci. U dobi od 12 mjeseci učestalost anemije u djece na majčinom mlijeku iznosila je 18,2% (4/22), a u djece na mliječnoj formuli 12% (3/25).



* izraženo kao srednja vrijednost \pm SD; $p < 0.05$

* mean \pm SD; $p < 0.05$

SLIKA 2. Tjelesna duljina dojenčadi na terapiji i profilaksi željezom



* izraženo kao srednja vrijednost \pm SD; $p < 0.05$

* mean \pm SD; $p < 0.05$

SLIKA 3. Tjelesna masa dojenčadi na terapiji i profilaksi željezom

Utjecaj željeza na linearni rast i prirast tjelesne mase dostupan je za 73-ero ispitanika, koji su razdijeljeni u tri skupine: terapijska (N=20), profilaktička (N=17) i kontrolna (N=36). Rezultati su prikazani na slikama 2 i 3.

Od antropometrijskih mjerenja djeca na terapiji željezom imala su statistički značajno nižu tjelesnu visinu od djece iste dobi na profilaksi željezom ($p = 0,03$) ili kontrolne skupine ($p = 0,02$). Za ostala antropometrijska mjerenja nisu nađene statistički značajne razlike između ispitivanih skupina.

TABLICA 2. Učestalost infekcija u dojenčadi na terapiji i profilaksi željezom*

	Terapija (N=9)	Profilaksa (N=17)	Kontrola (N=36)
RI (N)	1.89 \pm 1.54	1.06 \pm 1.30	1.83 \pm 1.81
GI (N)	0.44 \pm 0.73	0.29 \pm 0.47	0.25 \pm 0.50
F (N)	0.22 \pm 0.44 ($p=0.05$)	0.24 \pm 0.56 ($p=0.02$)	0.72 \pm 0.70

* izraženo kao srednja vrijednost \pm SD; $p < 0.05$

** RI- respiratorne infekcije, GI- gastrointestinalne infekcije, F- febrilne virusne infekcije

Utjecaj željeza na učestalost infekcija promatran je u 62-je ispitanika, koji su razdijeljeni u tri skupine: terapijska (N=9), profilaktička (N=17) i kontrolna (N=36). Rezultati su prikazani u tablici 2.

Djeca na terapiji i profilaksi željezom imala su statistički značajno manji broj epizoda febriliteta nego djeca iz kontrolne skupine ($p = 0,05$ i $p = 0,02$). Broj epizoda respiratornih i gastrointestinalnih infekcija nije se statistički značajno razlikovao između pojedinih skupina.

RASPRAVA

Uvođenje mliječnih formula obogaćenih željezom i smanjena uporaba kravljeg mlijeka u prehrani dojenčadi rezultirala je posljednjih desetljeća značajno nižom učestalošću SA-a male djece u razvijenim zemljama. Prema rezultatima norveške studije prevalencija SA-a iznosi 3% u dobi od 6, odnosno 10% u dobi od 12 mjeseci (14). Nedavno američko istraživanje izvijestilo je o prevalenciji SA-a od 3% u prvih 6 mjeseci života (15). U nerazvijenim zemljama prevalencija je i dalje izuzetno visoka; u dobi od 6 do 9 mjeseci iznosi 64-93% u subsaharskoj Africi, 70-85% u jugoistočnoj Aziji i 59-75% u Latinskoj Americi i Karibima (2). Adekvatnih podataka o prevalenciji anemije zdrave dojenčadi i djece rane predškolske dobi u Republici Hrvatskoj nema. Ispitivanje na manjem uzorku hrvatske dojenčadi pokazalo je prevalenciju SA-a za dojenju djecu 28% i 24% u dobi od 6 odnosno 12 mjeseci, te 7,4% i 3,7% za djecu hranjenu mliječnom formulom (16).

Rezultati našeg istraživanja upućuju na to da je prevalencija SA-a u populaciji hrvatske dojenčadi značajno viša nego u razvijenim zemljama. Učestalost od 19,7% u dobi od 4 mjeseca, 32,4% u dobi od 6 do 9 mjeseci i 16,4% u dobi od 12 mjeseci javnozdavstveni je problem.

Ovo istraživanje je inicijalno osmišljeno kao usporedba prakse u provođenju prevencije SA-a između više pedijatrijskih ordinacija, ali se od provedbe odustalo zbog nedostatka adekvatnih podataka. Naime, jasnih smjernica za prevenciju SA-a u Hrvatskoj nema. Prevencija se u primarnoj pedijatrijskoj zaštiti ne provodi sustavno i često ovisi o zainteresiranosti liječnika, opsegu posla i dostupnosti laboratorijske dijagnostike. Većina pedijatarata koja provodi prevenciju SA-a postupa prema smjernicama publiciranih potkraj devedesetih godina. Američka akademija obiteljskih liječnika (AAFP) i Američki *US Preventive Service Task Force* tada su preporučili određivanje Hb-a u rizičnim skupinama u dobi od 9 do 12 mjeseci, odnosno u dobi od 6 mjeseci kod nedonoščadi i nedostaščadi, zatim nakon 3 mjeseca ako nisu primali nadomjestak željeza ili obogaćenu formulu, te određivanje Hb-a u dobi od 12 mjeseci u rizične djece koja nisu ranije testirana. Pozitivan skrining test zahtijeva potvr-

du terapijom željezom, a negativan pruža mogućnost intervencije putem primarne prevencije. Prema tadašnjim smjernicama AAP-a preporučeno je određivanje Hb-a u dobi od 6, 9 ili 12 mjeseci u sve djece (17).

Nove smjernice AAP-a iz 2010. godine preporučuju profilaksu željezom (1 mg/kg/d) u zdrave terminske djece, isključivo ili djelomično dojene počevši od 4. mjeseca do uvođenja prikladne dohrane te u dojene nedonošćadi već u prvom mjesecu života (2 mg/kg/d). Djeci hranjenoj isključivo mliječnom formulom, uključujući nedonošćad, ne treba oralni nadomjestak željeza, nego im se preporuča prikladna dohrana u dobi od 4 do 6 mjeseci i izbjegavanje kravljeg mlijeka do navršenih 12 mjeseci. Univerzalni skrining se preporuča u dobi od 12 mjeseci uz procjenu rizičnih faktora. Ako je Hb ispod 110 g/L, potrebna je dodatna obrada (feritin uz CRP ili određivanje Hb-a u retikulocitima, CHr engl. *reticulocyte hemoglobin content*) ili terapijski pokus s porastom Hb-a od 10 g/L nakon mjesec dana.

Ove nove smjernice su u našoj pedijatrijskoj praksi u rjeđoj uporabi. Baš to je i jedan od razloga malog broja dojenčadi u ispitivanim skupinama, 20-ero u terapijskoj i 17-ero u profilaktičkoj, što je ograničavajući faktor u interpretaciji dobivenih rezultata. Drugi razlog je (ne)suradnja roditelja, koji uzorkovanje krvi u zdravog djeteta često smatraju suvišnim, a profilaktičku primjenu željeza, s obzirom na loša organoleptička svojstva preparata, kao nepotrebno opterećenje. Nesuradnja roditelja je jedan od ključnih razloga za nedostatke podatke o prevalenciji SA-a među zdravom djecom u mnogim europskim zemljama, kao i razlog prekida projekta skrininga anemije u populaciji predškolske djece u Velikoj Britaniji (18). Što se tiče podnošljivosti preparata u našem istraživanju zabilježene su rijetke probavne smetnje u vidu nadutosti i zatvora. Najmanje nuspojava je bilo uz željezo (II.) sulfat, koji nije na Osnovnoj listi lijekova obaveznog zdravstvenog osiguranja. Pitanje naglog povećanja propisivanja oralnih pripravaka željeza i dodatnog laboratorijskog testiranja te suradljivost roditelja i bolesnika s obzirom na loša organoleptička svojstva pripravaka, postavljeno je nakon početka primjene novih smjernica (19), a i naši rezultati upućuju na ovaj problem. U interpretaciji nalaza također treba imati na umu da određivanje Hb-a, zbog relativne specifičnosti i osjetljivosti, nije idealan pokazatelj anemije, ali je široko dostupna mjera na razini primarne zdravstvene zaštite. Postavlja se i pitanje opravdanosti česte prakse hrvatskih pedijatara primarne zaštite i provjere krvne slike u dobi od 4 mjeseca, dakle ranije od smjernica, jer u toj dobi zalihe željeza u normalnim uvjetima još zadovoljavaju djetetove potrebe.

Transport kisika, proizvodnja adenozin trifosfata i DNA sinteza nisu mogući bez željeza (21). Iako je željezo nužno za održanje homeostaze, jer se teško izlučuje, može imati i ne-

gativne učinke u organizmu, poput oksidativnog stresa, ometanja resorpcije drugih nutrijenata i supresije enzimске aktivnosti (11).

Dokazano je da željezo ima važnu ulogu u normalnom razvoju i posljedičnom funkcioniranju neurološkog sustava, osobito u dojenačkoj i ranoj predškolskoj dobi. Osim što sudjeluje u metaboličkim procesima proizvodnje energije, željezo je potrebno u procesu mijelinizacije neurona vidnog i slušnog aparata. Sudjeluje kao kofaktor enzima u sintezi neurotransmitera (serotonin, dopamin) i dio je dopaminergičkog neurotransmiterskog sustava vezanog za emocije, ponašanje i motoriku. O važnosti željeza u djetetovom normalnom psihomotoričkom razvoju počelo se opširnije pisati devedesetih godina prošlog stoljeća, kad je uočeno da SA u ranom intenzivnom razdoblju razvoja mozga negativno utječe na kognitivne i motoričke funkcije školske djece i adolescenata (6, 7, 8). Pojedini autori ipak smatraju da je preuranjen zaključak o pravoj uzročno-posljedičnoj vezi između nedostatka željeza *per se* u tijeku intenzivnog razvoja i kasnijeg kognitivno/bihevioralnog funkcioniranja (21).

Utjecaj željeza na djetetov rast ostaje kontroverzan. Studija obavljena u populaciji švedske i honduraške djece pokazala je negativan utjecaj na linearni rast (12). Istraživanja u indonezijskoj populaciji također su pokazala statistički značajno manji prirast tjelesne mase u djece koja su primala željezo (9). S druge strane, istraživanje na populaciji čileanske djece pokazalo je suprotne rezultate (22). Mehanizam utjecaja željeza na smanjeni linearni rast i prirast tjelesne mase nije u potpunosti jasan. Kao mogući čimbenici navode se povećani morbiditet, smanjeni apetit zbog čestih gastrointestinalnih tegoba, utjecaj na metabolizam cinka i smanjena ekspresija gena odgovornih za regulaciju čimbenika rasta zbog oštećenja slobodnim radikalima (12).

Također je kontroverzna uloga željeza u otpornosti organizma prema infekcijama. Nedostatak željeza se povezuje s povećanom sklonošću prema infekcijama zbog oštećene stanične imunosti i smanjene baktericidne aktivnosti neutrofila. I višak željeza može biti udružen sa češćim infekcijama zbog veće raspoloživosti patogenima za njihov rast i razmnožavanje. Uz to suvišak željeza putem slobodnih radikala uzrokuje stanična oštećenja. Ipak, rezultati većine istraživanja pokazuju da sveukupna učestalost infekcija nije značajno povećana (12), osim proljeva koji može biti posljedica direktnog učinka željeza na intestinalnu sluznicu (13). Istraživanje provedeno u Šri Lanki, u populaciji s visokom prevalencijom anemije, pokazalo je da oralna primjena željeza u anemične djece značajno smanjuje učestalost infekcija gornjeg dišnog sustava i ne povećava ih u djece primjerenog statusa željeza (23). Oprez je potreban u područjima visokoendemičnim za malariju, gdje se savjetuje skrining djece s anemijom ili kombinacija oralnog nadomjestka željeza s učinkovitim strategijama kontrole bolesti (24).

Zbog navedenih negativnih učinaka željeza, neposredno nakon publikacije smjernica 2010. godine, uslijedila je rasprava o mogućim štetnim posljedicama njegove primjene u dojene djece primjerenog statusa željeza. S obzirom na kontroverzni utjecaj željeza na rast i učestalost infekcija, kao i upitan utjecaj na psihomotorički razvoj, izražena je zabrinutost da će se smjernice temeljene na jednoj studiji s mnogo nedostataka primjenjivati na cjelokupnoj populaciji američke dojenčadi (25). Stoga je Sekcija za dojenje AAP-a prozvala autore zbog nedovoljnog naglašavanja negativnog utjecaja željeza i zatražila promjenu smjernica (26).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da željezo primijenjeno u terapijskoj dozi statistički značajno utječe na linearni rast, dok se ne nalazi statistički značajne razlike u prirastu tjelesne mase između ispitivanih skupina.

Djeca koja su primala željezo u profilaktičkim ili terapijskim dozama imala su statistički značajno manji broj febrilnih infekcija, dok se statistički značajne razlike u broju respiratornih i gastrointestinalnih infekcija među ispitivanim skupinama ne nalazi.

ZAKLJUČAK

Prevalencija anemije u ispitivanoj populaciji hrvatske dojenčadi iznosi 19%, 32% i 16%, u dobi od 4, 6 do 9 i 12 mjeseci. Najveći broj djece hranjen je mliječnom formulom (33%), slijedi dojenje (27%), dok je zastupljenost prehrane kravljim mlijekom niska (6%). Profilaktička primjena željeza u zdrave dojenčadi nema značajnog utjecaja na linearni rast i prirast tjelesne mase. Željezo primijenjeno u terapijskoj dozi smanjuje linearni rast dojenčadi. Profilaktična primjena željeza ne povećava učestalost infekcija gornjih dišnih putova ili gastrointestinalnih infekcija. Broj febrilnih virusnih infekcija djece na profilaksi i terapiji željezom je smanjen.

S obzirom na navedene rezultate i ranije poznate pozitivne učinke željeza na organizam malog djeteta, primjena željeza u profilaktičnoj dozi u populaciji hrvatske dojenčadi, s relativno visokom prevalencijom SA-a, sigurna je i poželjna preventivna mjera.

Zahvala

Zahvaljujem Bojani Ričko Kovačić, Lidiji Ptujec, Ivi Čelić te Miroslavu Zečiću na pomoći pri izradi rada.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Kranjčec I. – prikupljanje, analiza i tumačenje podataka, pisanje rada, pretraživanje literature, izrada tablica i slika/data collection, analysis and interpretation, writing paper, literature search, table and figure making

Roganović J. – analiza i tumačenje podataka, pisanje rada/data interpretation and analysis, writing paper

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: 1998 [cited 2013 Feb 6th]. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. Available from: www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf.
2. Chaparro M. C. Setting the stage for child health and development: Prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr.* 2008;138:2529–33.
3. Ilak D, Čulić S, Bešić K. Anemije u djece hospitalizirane u Klinici za dječje bolesti Split od 2006. do 2010. godine. *Paediatr Croat.* 2012;56:209–14.
4. Kazal AL. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician.* 2002;66:1217–25.
5. Baker DR, Greer RF. Clinical report - diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency. Anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126:1039–50. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2576>
6. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr.* 2003;133:1468–72.
7. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith BJ, Walter T. Behavioral and developmental effects of preventing iron- deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics.* 2003;112:846–54.
8. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli LM, Jacobson WS, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev.* 2008;84:479–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.12.009>
9. Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet.* 1994;343:1252–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92151-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92151-2)
10. Iannotti LL, Tielsch MJ, Black MM, Black ER. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1261–76.
11. Domellof M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;65:153–62. <http://dx.doi.org/10.1159/000281159>
12. Dewey G. K, Domellof M, Cohen JR, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: Results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr.* 2002;132:3249–55.
13. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ.* 2002;325:1142. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7373.1142>
14. Hay G, Sandstad B, Whitelaw A, Borch- lohsen B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr.* 2004;93:592–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02983.x>
15. Ziegler EE, Nelson ES, Jeter MJ. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:525–32. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26591>
16. Obradović K, Balarin L. Utjecaj dojenja na učestalost anemije u dojenačkoj dobi. *Paediatr Croat.* 2001;45:167–73.

17. Irwin JJ, Kirchner TJ. Anemia in children. *Am Fam Physician*. 2001;64:1379-86.
18. Tamhne CR. Study to determine prevalence of iron deficiency was suspended. *BMJ*. 1998;316:146.
19. Furman ML. Exclusively breastfed infants: Iron recommendations are premature. *Pediatrics*. 2011;127:1098. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0201B>
20. Mladenka P, Hrdina R, Hubl M, Simunek T. The fate of iron in the organism and its regulatory pathways. *Acta Medica*. 2005;48:127-35.
21. McCann CJ, Ames NB. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:931-45.
22. Gaghan S, Yu S, Kaciroti N, Castillo M, Lozoff B. Linear and ponderal growth trajectories in well-nourished, iron-sufficient infants are unimpaired by iron supplementation. *J Nutr*. 2009;139:2106-12. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.108.100735>
23. De Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, Ahluwalia N. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:234-41.
24. Prentice MA. Iron metabolism, malaria, and other infections: What is all the fuss about? *J. Nutr*. 2008;138: 2537-41. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.108.098806>
25. Hernell O, Lonnerdal B. Recommendations on iron questioned. *Pediatrics*. 2011;127:1099. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0201C>
26. Schanler JR, Feldman-Winter L, Landers S, Noble L, Szus AK, Viehmann L. Concerns with early universal iron supplementation of breastfeeding infants. *Pediatrics*. 2011;127:1097. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0201A>

SUMMARY

The effect of iron on growth and frequency of infection in infants

I. Kranjčec, J. Roganović

Iron deficiency anemia is the world's most common deficiency anemia. Owing to numerous primary and secondary preventive measures, its prevalence in developed countries is continuously and significantly declining, whereas in underdeveloped countries it still poses a major public health problem. The favorable influence of iron on early motor development has been known for decades, while its effects on linear growth and frequency of infection are still a matter of controversy. Our survey revealed the prevalence of iron deficiency anemia in the population of Croatian infants to be rather high. Prophylactic supplementation of iron, as suggested by the latest recommendations, does not affect linear growth or the incidence of infectious illness, therefore presenting a safe and desirable preventive measure. As the harmful effects of iron deficiency anemia on the children's wellbeing have been established, it is necessary to raise awareness of the importance of its prevention and treatment among parents and primary care pediatricians.

Keywords: anemia, iron-deficiency; growth and development; infection; infant